

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2003-206279

(43)Date of publication of application : 22.07.2003

(51)Int.Cl.

C07D213/67

A61K 7/00

A61K 7/06

A61K 7/48

(21)Application number : 2002-001507

(71)Applicant : NIKKO CHEMICAL CO LTD

NIPPON SURFACTANT KOGYO KK

COSMOS TECHNICAL CENTER:KK

(22)Date of filing : 08.01.2002

(72)Inventor : KOBATA YASUNORI

EDA YUJI

(54) PYRIDOXINE DERIVATIVE AND SKIN CARE PREPARATION AND HAIR COSMETIC CONTAINING THE SAME
PYRIDOXINE DERIVATIVE

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a pyridoxine fatty acid ester derivative capable of improving disadvantages of a conventional pyridoxine fatty acid ester, improving solubility in a skin care preparation, a cosmetic, etc., enhancing stability and having excellent ameliorating actions on the skin and the scalp.

SOLUTION: This pyridoxine tribranched fatty acid ester is acylated with a branched fatty acid.

(19) 日本国特許庁 (JP) (12) 公開特許公報 (A) (11) 特許出願公開番号
 特開2003-206279
 (P2003-206279A)
 (43) 公開日 平成15年7月22日 (2003.7.22)

| | | |
|---|---|-------------------------------------|
| (51) Int.Cl.* C 07 D 213/67 A 61 K 7/00 7/06 7/48 | 識別記号 P I C 07 D 213/67 A 61 K 7/00 7/06 7/48 | 5-ヤコード*(参考) 4 C 055 H 4 C 083 |
|---|---|-------------------------------------|

審査請求 未請求 請求項の数4 O.L. (全8頁)

| | |
|--------------------------------------|--|
| (21) 出願番号 特願2002-1507(P2002-1507) | (71) 出願人 000226437 日光ケミカルズ株式会社 東京都中央区日本橋馬喰町1丁目4番8号 |
| (22) 出願日 平成14年1月8日 (2002.1.8) | (71) 出願人 000228729 日本サーファクタント工業株式会社 東京都板橋区蓮根3丁目24番3号 |
| | (71) 出願人 301068114 株式会社コスマステクニカルセンター 東京都板橋区蓮根3丁目24番3号 |
| | (72) 発明者 木幡 康則 東京都板橋区蓮根3丁目24番3号 株式会社コスマステクニカルセンター内 |

最終頁に続く

(54) 【発明の名稱】 ピリドキシン誘導体、及びビリドキシン誘導体を含有する皮膚化粧料、及び頭髪化粧料

(57) 【要約】

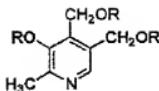
【課題】従来のピリドキシン脂肪酸エチルの欠点を改善して、皮膚外用剤・化粧料等への溶解性を向上させ、かつ安定性を高めた、優れた皮膚改善作用及び頭皮改善作用を有するピリドキシン脂肪酸エチル誘導体を提供することを課題とした。

【解決手段】分枝脂肪酸でアシル化されたピリドキシントリ分枝脂肪酸エチルにより課題を解決することができる。

【特許請求の範囲】

【請求項1】一般式（1）：

【化1】



（式中、Rは分枝した炭素数8～24の脂肪酸残基である）で示されるビリドキシントリ分枝脂肪酸エステル。
【請求項2】Rがイソオクタン酸、イソノナン酸、イソデカン酸、イソバルミン酸、イソステアリン酸から選択される脂肪酸残基である請求項1に記載の化合物。

【請求項3】Rがイソバルミン酸の脂肪酸残基である請求項1に記載の化合物。

【請求項4】請求項1～3に記載のビリドキシントリ分枝脂肪酸エステルを配合してなる皮膚化粧料、及び頭髪化粧料。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明が属する技術分野】本発明は、分枝した炭素数8～24の脂肪酸でアシル化された、溶解性、安定性、及び皮膚透過性に優れたビリドキシントリ分枝脂肪酸エステルに関する。

【0002】

【従来の技術】従来からビタミンB₆類としては、ビリドキシン塩酸塩が皮膚改善剤、抗皮膚炎症剤、皮脂抑制剤、ニキビ予防剤として皮膚化粧料及び頭髪化粧料に広く使用されてきた。しかしビリドキシン塩酸塩は酸性、アルカリ性下では加熱に対して安定であるが、中性では加熱に対して不安定であることが知られている。また光あるいは紫外線によって徐々に分解を起し、酸化に対しても安定性は良好ではない。また更に、ビリドキシン塩酸塩はその水溶性のため、直接皮膚に塗布しても皮膚に浸透することはなく、そのままではその有効性を発揮することはできなかった。このためビリドキシン塩酸塩の持つ皮膚改善作用、抗皮膚炎症作用における有効性にもかかはらず、化粧料に配合し難いという欠点があった。

【0003】このような欠点を改善する方法として、ビリドキシン脂肪酸エステル等のビリドキシン誘導体が提案されている。

【0004】しかしながら従来の脂肪酸でアシル化されたビリドキシン脂肪酸エステル、例えばジステアリン酸ビリドキシン、トリステアリン酸ビリドキシン等は融点が高く、通常の常温においては粉末状態で油への溶解性も不十分であり、化粧品への適用は困難である場合が多くた。J. Am. Oil Chem. Soc. 33 1956, 116には、ビリドキシン誘導体のオリーブ油への溶解性が報告されているが、特に安定化のためにトリアセテートとしたビリドキシントリ脂肪酸エステルは、

溶解性が低いことが示されている。

【0005】これらを改善するために不飽和脂肪酸でアシル化されたビリドキシントリ不飽和脂肪酸エステルが試みられている。これらは液状であり、化粧品等への溶解性は良好なものとなるが、酸化に対しては不安定で实用性には問題があった。

【0006】

【発明が解決しようとする課題】このような従来のビリドキシン脂肪酸エステルの欠点を改善し、皮膚化粧料、頭髪化粧料等への溶解性を改善し、かつ安定性を高めたビリドキシン脂肪酸エステル誘導体を提供することを目的とした。

【0007】

【課題を解決するための手段】本発明者等は、これらの問題を解決すべく鋭意研究した結果、分枝脂肪酸でアシル化されたビリドキシントリ脂肪酸エステルが、油に対する溶解性に優れ、かつ経時安定性も良好であることを見出した。

【0008】すなわち、ビリドキシントリ分枝脂肪酸エ

20 テルは、油に対する溶解性が良好で、かつ経時的にも安定であること、更にこのビリドキシン脂肪酸エステルを配合した化粧料は、優れた皮膚改善作用、抗皮膚炎症作用、皮脂抑制作用、ニキビ予防作用、頭皮改善作用を有することを見出し、本発明を完成した。

【0009】

【発明の実施の形態】以下に実施例を挙げて本発明を具体的に説明するが、本発明の技術的範囲がこれらに限定されるものではない。本発明の化合物は、一般式（1）で表されるビリドキシントリ分枝脂肪酸エステルである。式中Rは分枝した炭素数8～24の脂肪酸残基である。具体的には、2-エチルヘキサン酸、3、5、5-トリメチルヘキサン酸、2-ブチルオクタン酸、2-ヘキシルデカン酸、イソステアリン酸等の分枝脂肪酸残基が挙げられる。

【0010】これらの化合物は、例えばビリドキシン塩酸塩のN,N-ジメチルホルムアミド、ピリジン溶液中に脂肪酸クロリドを加えて反応させることによって容易に得ることができるが、これらの方法に限定されるものではない。

【0011】本発明のビリドキシントリ分枝脂肪酸エステルは、一般的に化粧料であれば特に使用が限られるることは無く、皮膚化粧料、頭髪化粧料、メーキャップ化粧料等の各種の化粧料に添加することができる。また本発明のビリドキシントリ分枝脂肪酸エステルは、特に添加量を制限されることは無いが、実質的には0.01重量%～5重量%が好適な使用範囲である。これ以下の濃度では皮膚改善作用・抗皮膚炎症作用等の効果が期待できず、またこれ以上の濃度では効果の向上が期待できない。

【0012】本発明の化粧料には、本発明の効果を損な

わないので化粧品、医薬部外品等の化粧料に配合される成分として動植物油由來の硬化油、天然由來のロウ、炭化水素系の油相成分、動植物由來の油相成分、シリコーン系の油相成分、フッ素系の油相成分、高級アルコール、増粘剤、紫外線吸収剤、粉体、顔料、色材、陰イオン性界面活性剤、陽イオン性界面活性剤、非イオン性界面活性剤、多価アルコール、糖、高分子化合物、生理活性成分、経皮吸収促進剤、溶媒、酸化防止剤、香料、防腐剤等を配合することができる。

【0013】

【実施例】更に本発明を詳細に説明するが、本発明の技術的範囲が実施例に限られるものではない。

【0014】実施例1：トリ2-ブチルオクタン酸ビリドキシンの合成

ビリドキシン塩酸塩5 gをDMF 50 g、ビリジン9.6 gに溶解し、室温で2-ブチルオクタノイルクロリド16.5 gを滴下した。数時間反応した後、ヘキサン50 g、水50 gを添加し抽出した。次いで希塩酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で中性になるまで洗った。無水硫酸ナトリウムで脱水後、減圧下に溶媒を留去した。カラムクロマトグラフィーで精製して、無色透明液体19 gを得た。

【0015】実施例2：トリ2-ヘキシルデカン酸ビリドキシンの合成

ビリドキシン塩酸塩5 gをDMF 50 g、ビリジン5.7 gに溶解し、室温で2-ヘキシルデカノイルクロリド20 gを滴下した。数時間反応した後、ヘキサン50 g、水50 gを添加し抽出した。次いで希塩酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で中性になるまで洗った。無水硫酸ナトリウムで脱水後、減圧下に溶媒を留去した。カラムクロマトグラフィーで精製して、無色透明液体19 gを得た。

【0016】比較例1：トリステアリン酸ビリドキシンの合成

実施例1の合成法に準じて合成物を得た。

【0017】（溶解性的評価）実施例1のトリ2-ブチルオクタン酸ビリドキシン（PIN-TBO）、実施例2のトリ2-ヘキシルデカン酸ビリドキシン（PIN-THD）、及び比較例1のトリステアリン酸ビリドキシン（PIN-DS）の表1に示す溶剤に対する5重量%・室温での溶解性の評価を行った。

（溶解性の評価基準）

○：溶解

△：一部溶解

×：不溶

【0018】

【表1】

| 被 考 | ビリドキシン誘導体 | | |
|---------------------|-----------------|-----------------|----------------|
| | 実施例1 PIN-TBO | 実施例2 PIN-TBD | 比較例1 PIN-DS |
| グリセリン | △ | △ | × |
| プロレングリコール | × | △ | × |
| 1,3-ブチレングリコール | △ | △ | × |
| エタノール | ○ | ○ | × |
| 迷路パラフィン | △ | ○ | × |
| トリ(カプリル・カプロン酸)グリセリル | ○ | ○ | △ |
| ミリスチンイソブチル | ○ | ○ | × |
| オリーブ油 | ○ | ○ | × |
| マカダミアナッツ油 | ○ | ○ | × |
| デカドデシルクロボリシロキサン | ○ | ○ | × |
| メチルエニルボリシロキサン | ○ | ○ | × |
| メチルボリシロキサン | △ | △ | × |

表1に見られるように、トリ2-ブチルオクタン酸ビリドキシン（PIN-TBO）及びトリ2-ヘキシルデカン酸ビリドキシン（PIN-THD）は共に、通常の化粧品に用いられる油相成分に良好な溶解性を示す。

【0019】次にトリ2-ヘキシルデカン酸ビリドキシン

実施例3～6、比較例2～5：評価用皮膚外用剤处方

（处方）

油相

モノステアリン酸グリセリル（自己乳化型）

重量%

ポリオキシエチレン（25）セチルエーテル

5. 0

セタノール

1. 5

スクワラン

5. 0

トリ(カプリル・カプロン酸)グリセリル

8. 0

表2に記載のビリドキシン誘導体

8. 0

水相

3. 0

1,3-ブチレングリコール

5. 0

（PIN-THD）を用いた化粧品として皮膚外用剤の実施例について述べる。比較例としてジステアリン酸ビリドキシン（PIN-DS）を用いた。

【0020】

| | |
|-------------|---------|
| キサンタンガム | 0.2 |
| クエン酸 | 表2に記載の量 |
| リン酸水素二ナトリウム | 表2に記載の量 |
| プロピルパラベン | 0.1 |
| メチルパラベン | 0.2 |
| 精製水 | 残部 |

(調製法) 実施例3～6、比較例2～5の評価用皮膚外用剤处方を、上述の安定性の評価に従って測定した結果を表2に、皮膚改善作用の評価に従って測定した結果を表3に示す。

【0021】(安定性の評価) pHの違いによるビリドキシン誘導体の安定性を調べるために実施例3～6、比較例2～5の皮膚外用剤を密閉容器に入れ、4℃恒温槽中に2ヶ月間放置した。放置後2重量%エタノール溶液を調製し、高速液体クロマトグラフ法によりトリ2-ヘキシルデカン酸ビリドキシンを標準に用いて定量を行った。

【0022】(皮膚改善作用の評価) 35～55才の女

| | ビリドキシン 誘導体 | クエン酸 | リン酸水素 ニトラリウム | pH:10% 水溶液 | 46℃2ヶ月後 の定量値 |
|------|---------------|------|-----------------|---------------|-----------------|
| 実施例3 | PIN-THD | 0.27 | 0.23 | 4.55 | 99.8 |
| 実施例4 | PIN-THD | 0.21 | 0.29 | 5.40 | 99.9 |
| 実施例5 | PIN-THD | - | - | 6.47 | 95.5 |
| 実施例6 | PIN-THD | 0.02 | 0.48 | 7.53 | 99.0 |
| 比較例2 | PIN-DS | 0.27 | 0.23 | 4.51 | 46.3 |
| 比較例3 | PIN-DS | 0.21 | 0.29 | 5.38 | 40.3 |
| 比較例4 | PIN-DS | - | - | 6.50 | 25.5 |
| 比較例5 | PIN-DS | 0.02 | 0.48 | 7.51 | - |

表2に示すように、トリ2-ヘキシルデカン酸ビリドキシンはpH4.5付近からpH7.5付近における45℃2ヶ月の加速試験において、ほぼ100%の定量値が得られることが分かる。一方、ジステアリン酸ビリドキ

シンをモニターとして(10名)、実施例3～6、比較例2～5の皮膚外用剤を一週間連続使用した後の皮膚改善の効果について、下記基準に基づく自己評価に基づいて

10 評価した。

(皮膚改善作用の評価基準)

◎：明らかに皮膚の状態が改善された。

○：皮膚の状態が改善された。

△：若干、皮膚の状態が改善された。

×：全く皮膚の状態が改善されることはない。

【0023】

【表2】

シンは同じ条件において50%以下の定量値まで減少することが確認された。

【0024】

【表3】

| | ビリドキシン 誘導体 | 皮膚改善 作用 |
|------|---------------|------------|
| 実施例3 | PIN-THD | ◎ |
| 実施例4 | PIN-THD | ◎ |
| 実施例5 | PIN-THD | ◎ |
| 実施例6 | PIN-THD | ○ |
| 比較例2 | PIN-DS | △ |
| 比較例3 | PIN-DS | △ |
| 比較例4 | PIN-DS | △ |
| 比較例5 | PIN-DS | △ |

表3に示すようにトリ2-ヘキシルデカン酸ビリドキシンは極めて良好な皮膚改善作用を期待できることが分かる。

及びトリ2-ヘキシルデカン酸ビリドキシンを実際の化粧品処方に利用した例を示す。

【0026】

【0025】更にトリ2-ブチルオクタン酸ビリドキシン

実施例7：スキンローション1

(処方)

重量%

A相

| | |
|--------------------|-----|
| トリ2-ブチルオクタン酸ビリドキシン | 0.2 |
| 水酸化大豆リン脂質 | 2.0 |

B相

| | |
|--------------|------|
| 1,3-ブチレンジコール | 10.0 |
| メチルパラベン | 適量 |
| 精製水 | 残部 |

C相

| | |
|-------------------------|------|
| アクリル酸・メタクリル酸アルキル共重合体水溶液 | 5.0 |
| トリエタノールアミン | 0.1 |
| クエン酸 | 0.05 |
| クエン酸ナトリウム | 0.2 |
| 精製水 | 15.0 |

(調製方法) 室温で均一に混したA相に、70°Cで加温溶解した後室温まで冷却したB相を攪拌しながら添加して可溶化物を調製する。続いて、C相を室温で均一混

合してゲルを調製し、このゲルに搅拌しながら可溶化物を少しづつ添加して調製した。

【0027】

実施例8：スキンローション2

| (处方) | 重量% |
|-------------------------------|------|
| 油相 | |
| トリ2-ヘキシルデカン酸ビリドキシン | 0.15 |
| ポリオキシエチレン20ポリオキシプロピレン4セチルエーテル | 0.6 |
| マカダミアナッツ油 | 0.1 |

水相

| | |
|------------------|-----|
| ヒアルロン酸ナトリウム1%水溶液 | 5.0 |
| 1,3-ブチレンジコール | 5.0 |
| ジプロピレンジコール | 5.0 |
| メチルパラベン | 適量 |
| 精製水 | 残部 |

(調製方法) 油相及び水相を70°Cに加温して均一に溶解した後、油相に水相を搅拌しながら添加する。搅拌を30【0028】

実施例9：アクネ用ローション

| (处方) | 重量% |
|------|-----|
| 油相 | |

| | |
|------------------------|------|
| トリ2-ブチルオクタン酸ビリドキシン | 0.15 |
| ポリオキシエチレン30ポリオキシプロピレン6 | |
| デシルテトラデシルエーテル | 1.0 |
| ポリオキシエチレン60硬化ヒマシ油 | 0.5 |
| d-カンフル | 0.02 |
| l-メントール | 0.05 |
| サリチル酸 | 0.01 |
| グリセリン | 5.0 |

水相

| | |
|------------|------|
| 消炎剤 | 適量 |
| エデト酸三ナトリウム | 0.05 |
| 精製水 | 残部 |

(調製方法) 実施例8と同様の方法で調製した。

【0029】

実施例10：保湿ゲル

| (处方) | 重量% |
|------|-----|
| 油相 | |

| | |
|--------------------|-----|
| トリ2-ヘキシルデカン酸ビリドキシン | 0.2 |
|--------------------|-----|

| | |
|------------------------|------|
| ポリオキシエチレン30ポリオキシプロピレン6 | |
| デシルテトラデシルエーテル | 2. 0 |
| d-δ-トコフェロール | 0. 2 |
| 水相 | |
| ソルビトール発酵多糖液 | 1. 5 |
| キサンタンガム2%水溶液 | 5. 0 |
| 1, 3-ブチレングリコール | 5. 0 |
| ジプロピレングリコール | 2. 0 |
| メチルパラベン | 適量 |
| 精製水 | 残部 |

(調製方法) 実施例8と同様の方法で調製した。

【0030】

実施例11: 美容オイル

| | |
|--------------------|-------|
| (处方) | 重量% |
| トリ2-ヘキシルデカン酸ビリドキシン | 0. 2 |
| ミリストン酸イソセチル | 10. 0 |
| マカデミアナッツ油 | 5. 0 |
| ホホバ油 | 5. 0 |
| 天然ビタミンE | 0. 1 |
| オリーブスクワラン | 残部 |

(調製方法) 全ての成分を室温で均一になるまで混合 20 【0031】
し、調製する。

実施例12: エモリエントクリーム

| | |
|--------------------------|-------|
| (处方) | 重量% |
| 油相 | |
| トリ2-ヘキシルデカン酸ビリドキシン | 0. 2 |
| オリーブスクワラン | 10. 0 |
| ミリストン酸イソセチル | 6. 0 |
| トリ2-エチルヘキサン酸グリセリル | 3. 0 |
| ホホバ油 | 1. 0 |
| メチルポリシロキサン | 0. 2 |
| セタノール | 5. 0 |
| ポリオキシエチレン20セチルエーテル | 1. 0 |
| テトラオレイン酸ポリオキシエチレン40ソルビット | 0. 5 |
| モノステアリン酸グリセリル | 1. 0 |
| 天然ビタミンE | 0. 1 |
| プロピルパラベン | 適量 |

| | |
|----------------|------|
| 水相 | |
| ソルビトール発酵多糖液 | 1. 5 |
| キサンタンガム | 0. 1 |
| 1, 3-ブチレングリコール | 5. 0 |
| クエン酸 | 0. 1 |
| クエン酸ナトリウム | 0. 4 |
| メチルパラベン | 適量 |
| 精製水 | 残部 |

(調製方法) 実施例8と同様の方法で調製した。

【0032】

実施例13: 敏感肌用クリーム

| | |
|--------------------|------|
| (处方) | 重量% |
| 油相 | |
| トリ2-ブチルオクタン酸ビリドキシン | 0. 1 |
| オリーブスクワラン | 8. 0 |

11

12

| | |
|----------------------------|-------|
| トリ2-エチルヘキサン酸グリセリル | 6. 0 |
| パルミチン酸セチル | 5. 0 |
| ミツロウ | 1. 5 |
| ベヘニルアルコール | 1. 0 |
| バチルアルコール | 1. 3 |
| 大豆レシチン | 1. 3 |
| グリチルレチン酸ステアリル | 0. 2 |
| 4-tert-ブチル-4'-メトキシベンゾイルメタン | 0. 3 |
| デカメチルベンタシロキサン | 4. 0 |
| メチルポリシロキサン | 0. 3 |
| プロピルバラベン | 適量 |
| 水相 | |
| キサンタンガム2%水溶液 | 10. 0 |
| グリセリン | 3. 0 |
| フェノキシエタノール | 0. 2 |
| ハマメリスエキス | 0. 2 |
| メチルバラベン | 適量 |
| 精製水 | 残部 |

(調製方法) 実施例8と同様の方法で調製した。

【0033】

実施例14: ヘアトニック

(処方)

重量%

A相

| | |
|---------------------------|-------|
| トリ2-ヘキシルデカン酸ビリドキシン | 0. 2 |
| 高重合シリコーン | 0. 3 |
| 環状シリコーン | 0. 3 |
| ビタミンE配合リボソーム | 4. 0 |
| ポリオキシエチレントリデシルエーテル酢酸ナトリウム | 0. 1 |
| グリセリン | 0. 3 |
| 精製水 | 10. 0 |

B相

| | |
|-------------------|-------|
| ポリオキシエチレン50硬化ヒマシ油 | 0. 5 |
| メントール | 0. 1 |
| 防腐剤 | 適量 |
| エタノール | 10. 0 |
| 精製水 | 残部 |

(調製方法) 室温で均一に混合して乳濁させたA相に、35℃で加温溶解した後室温まで冷却したB相を搅拌しながら添加して調製した。

【0034】(皮膚改善作用の評価) 皮膚改善作用の評価は実施例3~6、比較例2~5の皮膚改善作用と同様にして行った。その結果を表4に示す。

【0035】(頭皮改善作用の評価) 実施例14における頭皮改善作用の評価は、3~5~5才の女性10名、40~55才の男性5名をモニターとして、一週間連続使用した後の頭皮改善の効果について評価したところ、全てのモニターについて頭皮の油性感の改善が見られた。

【0036】

【表4】

| | 皮膚改善作用 |
|-------|--------|
| 実施例7 | ◎ |
| 実施例8 | ◎ |
| 実施例9 | ◎ |
| 実施例10 | ◎ |
| 実施例11 | ◎ |
| 実施例12 | ◎ |
| 実施例13 | ◎ |
| 実施例14 | ◎ |

表4に示すようにビリドキシントリ分枝脂肪酸エステルは極めて良好な皮膚改善効果が期待できることが分かる。

【発明の効果】本発明のビリドキシントリ分枝脂肪酸エステルは、優れた皮膚改善作用及び頭皮改善作用を有し、かつ油の溶解性、及び経時的安定性に優れる。

フロントページの続き

(72)発明者 枝 雄二
東京都板橋区蓮根3丁目24番3号 株式会
社コスマステクニカルセンター内

F ターム(参考) 4C055 AA01 BA02 BA06 CA03 CA16
CA42 CB03 DA16 DB03
4C083 AA082 AA112 AA122 AB472
AC022 AC072 AC122 AC182
AC302 AC312 AC422 AC432
AC442 AC482 AC532 AC542
AC902 AD092 AD112 AD332
AD352 AD532 AD572 AD631
AD632 AD662 CC02 CC04
CC05 CC31 CC32 EE12